BEITRAG

ZUR

KENNTNIS DER CHINAALKALOIDE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGL. FRIEDRICH-ALEXANDERS-UNIVERSITÄT ZU ERLANGEN

VORGELEGT VON

GEORG HENNING

AUS WIETSTOCK BEI CAMMIN IN POMMERN.

1892.

BERLIN.

DRUCK VON M. DRIESNER, KLOSTERSTR. 50.

Seinem lieben Bruder

Dr. Otto Henning,

Königl. Kreisphysikus und Stabsarzt der Landwehr,

in Liebe und Dankbarkeit

gewidmet.

Der Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535708_0025

Einleitung.

Als Sertürner im Jahre 1817 das Morfin entdeckte, zeigte es sich, dass dieser Basis die arzneiliche Wirksamkeit des Opiums in höchst konzentrierter Form innewohnte. Es lag die Hoffnung nahe, auch aus anderen arzneilich verwendeten Pflanzenstoffen in ähnlicher Weise die reinen, wirksamen Bestandteile isolieren zu können.

So wurden Untersuchungen angeregt, welche in rascher Reihenfolge zur Entdeckung einer grossen Anzahl von Alkaloiden führten, z. B. des Narkotins, Strychnins, Veratrins, Brucins, Chinins und Cinchonins. Obgleich die Chinarinden schon seit der Mitte des siebzehnten Jahrhunderts in Europa im Arzneigebrauch waren, hatten die mehrfach angestellten Versuche, die Wirkung der Rinden zu konzentrieren, doch nur zu harz- und extraktförmigen Körpern geführt, in denen man das wirksame Prinzip vermutete.

Als Entdecker der Chinabasen sind Pelletier und Caventou[1]) anzusehen. (1820.) An der Ermittelung der prozentischen Zusammensetzung und der chemischen und physikalischen Eigenschaften beteiligten sich die bedeutendsten Chemiker damaliger Zeit, so Dumas, Liebig, Regnault, Laurent und Gerhardt. Für das Chinin fand man die Formel

$$C_{10}\,H_{11}\,N\,O\,,$$

dieselbe wurde verdoppelt, als man durch Feststellung der Sättigungskapazität das Chinin als eine zweisäurige Base erkannte. Für das Cinchonin hat bis zum Jahre 1878 die Formel $C_{20}\,H_{24}\,N_2\,O$ gegolten, bis man auf Grund der Untersuchungen von Skraup[2]), nachdem schon vorher Hlasiwetz[3]) und Schützenberger[4]) auf die Unsicherheit der Formel

$$C_{20}\,H_{24}\,C_2\,O$$

[1]) Pelletier und Caventou, Annales de chimie et de physice 15, 297.
[2]) Skraup, Ann. 197, 353, vgl. Hesse, Ann. 205, 211.
[3]) Hlasiwetz, Ann. 77. 49.
[4]) Schützenberger, Ann. 108, 346.

aufmerksam gemacht hatten, zu dem zuerst von Laurent aufgestellten Wert $C_{19} H_{22} N_2 O$ zurückkehrte.

Inzwischen vergrösserte sich die Zahl der „natürlichen Alkaloide“ — so nannte man diese organischen Basen zum Unterschied von den künstlichen, wie Äthylamin, Anilin etc. — stetig, so dass die chemische Forschung nicht mehr dabei stehen bleiben konnte, nur nach neuen Alkaloiden zu suchen, sondern sich die Frage vorlegen musste, wie die vielen prozentisch gleich und verschieden zusammengesetzten Körper hinsichtlich ihrer Konstitution von einander unterschieden werden könnten.

Liebig sprach zuerst die Ansicht aus, dass die Alkaloide anzusehen seien als Verbindungen des basenbildenden Radikals NH_2, als Amidverbindungen. Erweitert und begründet wurde diese Auffassung durch die Entdeckung der vom Ammoniak sich ableitenden einfachsten organischen Basen durch Hofmann und Wurtz, indem als Ammoniakrest nicht nur die Gruppe NH_2 vorkommen kann, sondern auch NH etc. Hofmann zeigte, dass die Einführung von Alkoholradikalen[1]) auch bei „natürlichen Alkaloiden“ möglich sei, und es war somit eine Methode gegeben, aus der Zahl der in ein Alkaloid einführbaren Alkoholradikale den Substitutionsgrad desselben zu erkennen[2]). Die Chinabasen wurden so als tertiäre Amine erkannt, da sie sich mit Halogenalkylen direkt zu sogenannten Ammoniumbasen verbinden, welche mit Silberoxyd behandelt, in die Ammoniumhydroxyde übergehen[3]). Dieser immerhin schon wichtige Aufschluss, welcher, wie später gezeigt werden soll, durch die Arbeiten von Claus und seinen Schülern eine Erweiterung erfuhr, beschränkte sich allerdings nur auf den kleinen Teil des Moleküls, der als Ammoniakrest darin angenommen wurde. Über die Konstitution der den Ammoniakwasserstoff vertretenden komplizierten Atomgruppen, waren nur Vermutungen möglich.

---

[1]) Hofmann, Ann. 80, 346.
[2]) v. Planter und Kekulé. Ann. 87, 1.
[3]) Stahlschmidt, Ann. 90, 218. 223. Strecker, Ann. 91, 163. Jürgensen, Journal f. prakt. Chemie [2] 3, 153.

Man versuchte zunächst durch Spaltung der Moleküle durch Oxydation die jene konstituierenden Radikale zu erforschen und gelangte auf diese Weise zu verschiedenen Basen und Säuren, je nach der Natur des angewendeten Oxydationsmittels, Arbeiten, welche besonders von Weidel, Ramsey, Dobbie und später von Skraup und Königs ausgeführt wurden.

Über die Anlagerung des Sauerstoffs in den Chinabasen gingen die Ansichten sehr auseinander. Von Schützenberger[1]) waren schon früher Verbindungen des Chinins und Cinchonins mit Säureradikalen dargestellt worden, und man hatte auf Grund dieser Körper für jede der beiden Basen eine Hydroxylgruppe angenommen. Bald darauf wurde diese Anschauung durch Untersuchungen von Wright[2]) ins Schwanken gebracht, welcher in jenen Körpern nicht mehr die ursprünglichen Alkaloide enthalten wissen wollte, sondern sich dieselben vorstellte als abzuleiten von den durch Umlagerung entstandenen isomeren Basen Cinchonicin und Chinicin.

Diese merkwürdige Erscheinung veranlasste Zorn[3]) zu einem eingehenden Studium der Einwirkung von Salzsäure auf die Chinaalkaloide, um auf diese Weise Aufschluss über die Bindung des Sauerstoffs zu erhalten. Er gelangte durch Einwirkung von rauchender Salzsäure auf Chinin und Cinchonin bei 140—150° zu chlorhaltigen Körpern, aus welchen die ursprünglichen Basen nicht wieder zu gewinnen waren. Zorn nahm an, dieselben seien entstanden durch Vertretung einer in Chinin und Cinchonin enthaltenen Hydroxylgruppe durch Chlor. Hesse[4]) dagegen war der Ansicht, die unveränderten Alkaloide hätten Chlorwasserstoff addiert. Nunmehr versuchte Skraup[5]), bewogen durch diese Widersprüche, auf einem anderen Wege eine Klärung der Verhältnisse herbeizuführen. Es waren damals, wie oben bemerkt, schon viele Oxydationen der Chinabasen, vornehmlich des Cinchonins, durchgeführt worden, Skraup aber gelang es, eine

[1]) Schützenberger, Journ. pr. Ch. 75, 124.
[2]) Wright u. Bechrett, Jahresberichte f. Chemie 1876, 813.
[3]) Zorn, Journ. pr. Ch. n. F. 8, 279.
[4]) Hesse, Ann. 174, 340.
[5]) Skraup, Berichte d. d. chem. Ges. XII, 1107.

bisher nicht genügend beachtete Thatsache in helleres Licht zu rücken. Er wies nach, dass die vier paarweisen Isomeren: Cinchonin, Cinchonidin, Chinin, Chinidin bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat mit vier Atomen Sauerstoff derart in Reaktion treten, dass Ameisensäure abgespalten und, unter Aufnahme von zwei Atomen Sauerstoff, Körper gebildet werden, welche den Charakter von Phenolen zeigen. Dieser Prozess kann nur durch Annahme eines Kohlenstoffatoms in besonderer Stellung erklärt werden und Skraup schien daher die einfachste und natürlichste Erklärung die zu sein, dass die Chinaalkaloide je eine Methoxylgruppe enthielten und dass die Oxydation im Sinne folgender Gleichungen verlaufe:

I) $C_{18}H_{19}N_2 . OCH_3 + O_4 = C_{18}H_{20}N_2O_2 . OH + CH_2O_2$

II) $C_{19}H_{21}N_2O . OCH_3 + O_4 = C_{19}H_{21}N_2O_3 . OH + CH_2O_2$.

Mit diesen Resultaten sind die von Zorn erhaltenen nicht in Einklang zu bringen, und so begann Skraup alsbald die Versuche dieses Forschers zu wiederholen, mit dem Unterschiede, dass er an Stelle der Salzsäure Bromwasserstoffsäure in Anwendung brachte. Er erhielt das Salz einer dem Zorn'schen Produkt ganz analogen Basis, welche beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure im Schiessrohr Methylbromid abspaltete, unter Bildung eines Körpers von den Eigenschaften einer Tetraammoniumbase. Die beobachtete Halogenalkylabspaltung bestärkte Skraup in der, aus der Entstehung der Ameisensäure beim Oxydieren abgeleiteten Annahme einer Methoxylgruppe in den vier Chinaalkaloiden: das Methyl der Methoxylgruppe werde unter gleichzeitiger Bildung von Hydroxyl einerseits, Methylhaloid andererseits abgetrennt, letzteres aber von dem Alkaloidrest, dessen Natur als tertiäre Base weiter nicht verändert würde, addiert und eine quaternäre Base geschaffen. Während Skraup so zu dem Schluss kam, in Cinchonin und Cinchonidin sei der Sauerstoff bestimmt nicht als Hydroxyl enthalten, stellte er die Möglichkeit nicht in Abrede, dass das zweite Sauerstoffatom des Chinins und seines Isomeren Hydroxylnatur besitzen könne.

Zu einer Entscheidung, welche allgemein anerkannt, heute nur noch von Skraup in ihrer Richtigkeit bezweifelt wird,

— wie unten gezeigt werden soll — brachte Hesse[1]) diese Frage. In einer umfangreichen Arbeit wies er nach, dass jede der vier genannten Basen eine Hydroxylgruppe enthalte, Chinin und Chinidin — von Hesse Conchinin genannt — ausserdem noch eine Methoxylgruppe. Das Chinin verhält sich somit zum Cinchonin wie Anisol zum Benzol, ebenso unterscheiden sich Chininsäure und Cinchoninsäure um denselben Betrag OCH_2.

Inzwischen war durch die Chinolinsynthesen von Königs[2]) und Skraup[3]) die Möglichkeit gegeben, die Beziehungen eingehender zu studieren, welche bestehen zwischen dem Chinolin und seinen Abkömmlingen einerseits und den Chinabasen andererseits. Bevor ich mich jedoch dieser neuen Epoche der Chininforschung zuwende, will ich derjenigen Arbeiten früherer Jahre gedenken, welche in engem Zusammenhange mit denselben stehen.

Gerhardt[4]) war der Erste, von welchem Chinin und Cinchonin durch trockene Destillation mit Kaliumhydrat gespalten wurde. Er erhielt aus beiden Alkaloiden Chinolin, hat aber jedenfalls ein Gemisch von Homologen gehabt, denn Williams[5]) und de Coninck[6]) fanden bei derselben Destillation Pyridin und Homologe desselben. Zu besseren Resultaten gelangten zwei russische Chemiker Wischnegradsky[7]) und Butlerow, als sie den Gerhardt'schen Versuch unter Abänderung des Verfahrens wieder aufnahmen. Die beiden Forscher erhielten als erste Fraktion bei 240 – 250° Chinolin und ein festes Produkt, welches seinerseits wieder zerfiel in flüchtige Fettsäuren — so Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure — und eine andere flüchtige Base, welche die Zusammensetzung $C_7 H_9 N$ hatte und sich später als Äthylpyridin erwies. Chinin lieferte in derselben Weise behandelt nicht Chinolin, wie bei Gerhardt's Versuchen, sondern eine 40° höher siedende Base $C_{10} H_9 NO$ — Methoxy-

---

[1]) Hesse, Ann. 205, 315.
[2]) Königs, Ber. 1879, 358.
[3]) Skraup, Ber. XIV, 1002.
[4]) Gerhardt, Revue scientif. 10. 186.
[5]) Williams, Journ. pr. chem. 66, 334.
[6]) De Coninck, Bulletin de la société chimique de Paris 34, 210.
[7]) Wischnegradsky und Butlerow, Ber XI, 1253.

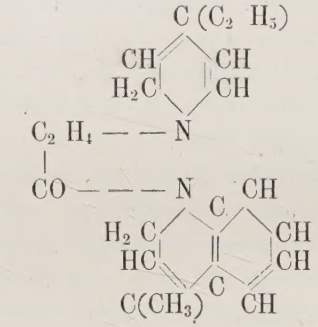
chinolin; — die dann erhaltenen Zersetzungsprodukte schienen identisch zu sein mit denen des Cinchonins. Hieraus schloss Wischnegradsky[1]), das Cinchonin enthalte einen Chinolin- und einen Pyrininring, welche vermittelst eines Säureradikals, etwa von der Zusammensetzung

$CH_3 — CH — CO$ oder $CH_2 — CH_2 — CO$

mit einander verbunden sein, der Pyridinkern sei äthyliert, der Chinolinkern methyliert und die Strukturformel folgende[2]):

$$C_{12} H_4 — N . C_6 H_5 . C_2 H_5$$
$$CO \quad — N . C_9 H_7 . \quad CH_3$$

und in graphischer Darstellung



Die Stellung der Methyl- und der Äthylgruppe bleibt natürlich unbekannt und in dem Cinchonin der heutigen Skraup'schen Formel, wäre entweder im Pyridinring Methyl für Äthyl zu setzen, oder die Methylgruppe im Chinolinring käme in Fortfall. Auch eine Methode zur Synthese des Cinchonins, welche Wischnegradsky angab, verdient wohl Erwähnung; dieselbe müsse sich bewerkstelligen lassen durch Zusammenbringen von Dihydrolepidin und Dihydroäthylpyridin mit dem Chloranhydrid der α- oder β-Chlorpropionsäure.

Vom Jahre 1880 datiert die erste Arbeit von Königs[3]). Dieser Forscher trat zuerst der Annahme eines Pyridinringes neben einem Chinolinringe im Molekül des Cinchonins entgegen, indem er nachwies, dass die Annahme von zwei Chinolinkernen nicht mit Wischnegradsky's Resultaten im Widerspruch steht, sofern sich die Entstehung von Äthyl-

[1]) Wischnegradsky, Ber. XII, 2, 1480.
[2]) Krakau, Ber. XIII. 2, 2310.
[3]) Königs, Ber. XIII. 1, 285.

pyridin und flüchtigen Fettsäuren recht wohl durch die energische Einwirkung des Alkalis auf einen reduzierten Chinolinkern erklären lässt. Indess nicht lange darauf sprach er sich, auf Grund einer eigentümlichen Spaltung des Cinchonins, die er mit Hilfe eines Gemenges von Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid durchgeführt hatte, für einen reduzierten Pyridinring aus, der, eine Methylgruppe am Stickstoff gebunden enthaltend, neben dem Chinolinring existieren sollte. Schon[1]) Hlasiwetz[2]) hatte die Einwirkung dieser Körper auf Cinchonin vergeblich versucht, Königs[3]) gelangte zu einem chlorhaltigen Produkt, dem Cinchoninchlorid $C_{19} H_{21} N_2 Cl$, welches entstanden sein kann durch Eintritt von Chlor für eine Hydroxylgruppe. Der neue Körper geht beim Kochen mit alkoholischem Kali über in eine chlor- und sauerstofffreie Base $C_{19} H_{20} N_2$ das Cinchen, d. h. ein Cinchonin, welchem die Elemente des Wassers entzogen sind. Dieses Cinchen liefert unter Einwirkung von konzentrierter Salzsäure bei 220° eine Basis von der Formel $C_{19} H_{19} NO$, welche Apocinchen genannt wurde. Sie kann entstanden gedacht werden nach folgender einfacher Gleichung:

$$C_{19} H_{20} N_2 + H_2 O = C_{19} H_{19} NO + NH_3.$$

Bei der Oxydation mit Chromsäure liefert Cinchen[4]) Cinchoninsäure und als Nebenprodukt denselben sauren Syrup, welcher bei der Oxydation des Cinchonins entsteht, es enthält also einen Chinolinkern.

Von grösstem Interesse erschien nunmehr die Frage, ob die drei anderen Chinabasen in derselben Weise mit Phosphorchloriden reagierten wie Cinchonin. In der That gelang es Königs[5]) im Verein mit Comstock aus dem Cinchonidin einen mit dem Cinchen völlig identischen Körper zu gewinnen, ebenso lieferten Chinin und Chinidin identische Verbindungen, welche Chinen und Conchinen genannt wurden, aus denselben liessen sich Verbindungen gewinnen, welche dem Apocinchen entsprachen. Der leichteren Zugänglichkeit halber beschränk-

---

[1]) Königs, Ber. XIV, 1852.
[2]) Fehlings Handwörterbuch II, 709.
[3]) Königs, Ber. XIII, 285.
[4]) Königs und Comstock, Ber. XVII, 2, 1990.
[5]) Königs und Comstock, Ber. XVIII, 1219.

ten Königs[1]) und Comstock ihre Studien nur auf Letzteres. Da das Cinchen noch den Chinolinring des Cinchonins enthält, musste von vornherein zweifellos sein, dass auch das Apocinchen diesen Chinolinring besitze, und in erster Linie war es geboten zu ergründen, wie der ausserhalb des Chinolinringes stehende stickstofffreie Rest konstituiert sei. Zuerst wurde die Möglichkeit des Vorhandenseins einer längeren ungesättigten fetten Seitenkette erörtert, jedoch kam man hiervon bald ab.

Wie A. v. Bayer[2]) bei den Hydrophtalsäuren nachgewiesen, verhalten sich teilweise hydrierte aromatische Verbindungen wie ungesättigte Körper der Fettreihe, es schien daher Königs und Comstock wahrscheinlich, dass neben dem Chinolinring ein Benzolring und zwar in hydrierter Form bestehe. War dem so, dann musste sich mit Leichtigkeit beim Schmelzen des Apocinchens mit Kali der vermutliche Benzolring in Gestalt einer stickstofffreien aromatischen Säure abspalten lassen. Allein weder dieser Versuch, noch zahlreiche andere, welche mit Derivaten des Apocinchens angestellt wurden, führten zu dem erwünschten Ziel. Dennoch lassen Königs und Comstock ihre Hypothese nicht fallen. Die für Phenole charakteristischen Eigenschaften des Apocinchens, sein Verhalten gegen Halogen- und Halogenwasserstoff[3]), — wird z. B. in dem stickstofffreien Rest Brom substituiert [es findet keine Addition statt], so haftet dasselbe so fest, wie nur an einem Benzolkern — endlich seine grosse Ähnlichkeit mit dem von Königs und Nef[4]) synthetisch dargestellten Py_3 Phenylchinolin, führten unsere Forscher zur Aufstellung der Behauptung, das Apocinchen enthalte einen Chinolinring und mit demselben, in der Py_3-Stellung, durch Kohlenstoffaffinität verbunden, den Rest $C_{10}\,H_{12}\,.\,OH$, ein Homologes des Phenols; es sei also das Apocinchen anzusehen als ein Homologon des Py_3 Phenylchinolins und dieses selbst die Stammsubstanz der Chinabasen.

[1]) Königs und Comstock, Ber. XIX, 2853.
„ „ „ Ber. XX, 2674.
„ „ „ Ber. XX, 2705.
[2]) v. Bayer, Ber. XIX, 1804; Ber. XX, 1705.
[3]) Königs und Comstock, Ber. XIX, 2, 2853.
[4]) Königs und Nef, Ber. XX, 623.

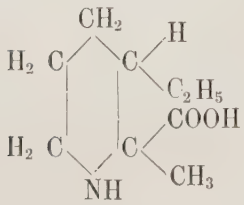
Sieht man ab von den Spekulationen, welche Königs und Comstock an die Resultate ihrer Untersuchungen knüpften, so bleibt als Thatsache übrig, dass nur ein Chinolinring im Molekül der Chinabasen vorhanden ist.

Einen ganz anderen Weg der Untersuchung hatte inzwischen Skraup[1]) verfolgt. Oben ist bereits jenes Teiles des Cinchoninmoleküles Erwähnung gethan, der bei der Oxydation mit Chromsäure nicht Cinchoninsäure, sondern einen saueren Syrup liefert, welcher bislang wenig untersucht worden war. Königs und Comstock erwähnten ihn kurz, als es sich darum handelte, zu zeigen, dass der der Oxydation widerstehende Teil des Cinchens identisch sei mit dem entsprechenden des Cinchonins. Weidel und Hazura[2]) destillierten ihn mit Zinkstaub und erhielten in der Hauptmenge β-Ätylpyridin, etwas Chinolin und Spuren von Pyridin. Skraup gelang es nun mit Hilfe eines äusserst komplizierten Verfahrens aus diesem saueren Syrup, welchen er kurzweg die „zweite Hälfte“ nennt, Körper zu isolieren, deren Eigenschaften ihn zu Schlüssen über die Konstitution der Chinabasen führen, welche im direktesten Gegensatz zu den Auffassungen von Königs und Comstock stehen. Diese Körper wurden Cincholoipon und Cincholoiponsäure genannt. Cincholoipon $C_9 H_{17} NO_2$ charakterisiert sich als eine Imidbase, mit Zinkstaub destilliert bildet sich das β-Äthylpyridin von Weidel und Hazura, es enthält also eine Äthylgruppe. Das acetylierte Cincholoipon zeigt merkwürdigerweise das Verhalten einer ziemlich starken einbasischen Säure, eine Thatsache, welche ihre Erklärung in dem Umstand findet, dass neben der Imidgruppe eine Carboxylgruppe besteht, welche erstere letztere in ihren Funktionen hemmt, die Wirkung der Carboxylgruppe kommt aber zur Geltung, wenn durch den Eintritt elektronegativer Gruppen der widerstreitende Charakter als Amin Abschwächung erfährt.

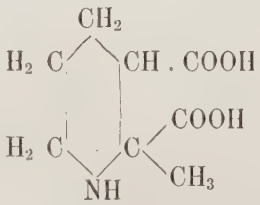
Aus dem Cincholoipon entsteht durch Oxydation Cincholoiponsäure $C_8 H_{13} NO_4$, welche zwei Carboxyle neben einer Imidpruppe enthält, die hier ebenso funktioniert wie im Cincholoipon, d. h. erst die Acetyl- oder Nitroverbindung

[1]) Skraup, Monatshefte für Chemie IX, 783.
[2]) Weidel und Hazura, Monatshefte für Chemie 1882, 770.

der Cincholoiponsäure lässt beide Carboxyle zur Wirkung kommen. Eine Carboxylgruppe kann entstanden gedacht werden durch Verbrennen der im Cincholoipon enthaltenen Äthylgruppe. Bei der Destillation mit Zinkstaub entsteht nur Pyridin. Skraup zieht nun folgende Schlüsse: der hohe Wasserstoffgehalt des Cincholoipons einerseits, macht es wahrscheinlich, dass nur der zweite Teil des Cinchoninmoleküls hydriert ist, dass aber jener Teil, welcher bei der Oxydation in Cinchoninsäure übergeht, als solcher und nicht hydriert anlagert; die grosse Beständigkeit des Cincholoipons andererseits weist auf eine ringförmige Anordnung hin, der Gedanke an einen äthylierten Pyridinring ist der nächstliegende. Die voraussichtliche Stellung der Seitenketten veranschaulicht Skraup in beistehenden Formeln, welche von den möglichen die wahrscheinlichsten sein dürften.



$C_9 H_{17} NO_2$
Cincholoipon.



$C_8 H_{13} NO_4$
Cincholoiponsäure.

Was nun die Bindung der Ringe anlangt, so ist gewiss, dass der Chinolinring in der Py-γ-Stellung mit der „zweiten Hälfte“ — jenem äthylierten Pyridinring — verbunden ist, denn Cinchoninsäure ist γ-Pyridincarbonsäure, jedenfalls wird die Bindung durch zwei Kohlenstoffatome vermittelt, dieselben liefern bei der Oxydation die beiden Carboxylgruppen der Cinchoninsäure einerseits, des Cincholoipons andererseits. Durch diese Arbeit waren weiteren Untersuchungen die Wege geebnet. Im Verein mit seinen Schülern wies Skraup[1]) jetzt nach, dass sich in den „zweiten Hälften“ der drei an-

[1]) Skraup, Monatshefte für Chemie X, 1.
Schniverschitsch, Monatshefte für Chemie X, 1.
Würstel, „ „ „ X, 1.
Skraup und Würstel, „ „ „ X, 4, 220.

deren Alkaloide, des Chinins, Chinidins und Cinchonidins, dieselben Spaltungsprodukte finden. Der Hypothese von zwei Chinolinkernen im Molekül der Chinabasen — wie sie inzwischen noch einmal in einer Arbeit von Bischoff und Rach[1]) behandelt wurde — dürfte somit endgültig der Boden entzogen sein. Es wird vielmehr die Annahme nahe gelegt, dass die Verschiedenheit der Alkaloide jedenfalls nur in der Art der Verknüpfung der beiden Hälften zu suchen ist; das dieselbe durch asymmetrische Kohlenstoffatome vermittelt werde, kann geschlossen werden aus dem optischen Verhalten der Basen, dass sie eine sehr bewegliche sei, darauf deutet die grosse Zahl von Umwandlungen hin, deren die Chinabasen fähig sind[2]).

Die Entdeckung des Cincholoipons und der Cincholoiponsäure haben dazu geführt, dass von Neuem in Zweifel gezogen werden muss, ob der durch Säureradikale ersetzbare Wasserstoff der Chinabasen einer Hydroxyl- oder einer Imidgruppe angehört. Cincholoipon ist eine ausgesprochene Imidbase, ebenso enthält Cincholoiponsäure eine NH-Gruppe, es müsste also zu erwarten stehen, dass schon in der Muttersubstanz eine solche Gruppe vorhanden sei. Dann würden die Chinabasen, welche nach den Untersuchungen von Claus[3]) als tertiäre Diamine angesehen wurden, tertiär-sekundäre Basen vorstellen. Nun ist nicht einzusehen, weshalb es nicht gelungen ist, in dem unveränderten Alkaloid eine NH-Gruppe nachzuweisen; wäre sie vorhanden, so könnte für den Sauerstoff — wenigstens im Cinchonin und seinem Isomeren — die Skraup'sche Annahme einer OCH_2-Gruppe in Betracht kommen, oder aber es würde zu erwägen sein, ob nicht beide Gruppen — OH und NH — nebeneinander existieren könnten.

---

[1]) Bischoff und Rach, Ann. 234, 87.

[2]) Jungfleisch und Léger, Compt. rend. 105, 1255—58.
Ber. XXI, R. 89.
Caventou und Ch. Girard, Compt. rend. 106, 71.
Ber. XXI, R. 90.

[3]) Claus, Ber. XI, 2, 1823.
Claus und Dannenbaum, Ber. XIII, 2187.
Claus, Ber. XIII. 2888.
Claus und Mallmann, Ber. XIV, 76.

In vorliegender Arbeit habe ich den Versuch gemacht, zur Klarlegung dieser Verhältnisse beizutragen. Zu dem Ende studierte ich, wie sich die Chinabasen verhalten, wenn in ihnen das durch Säureradikale ersetzbare Wasserstoffatom substituiert ist. Am geeignetsten erschienen mir hierzu die Benzoylverbindungen, welche vom Cinchonin und Chinin in der Litteratur nur kurz erwähnt, bisher nicht eingehender untersucht worden sind.

Das Material zu dieser Arbeit wurde von der Firma C. F. Böhringer Söhne in Mannheim in liberalster Weise zur Verfügung gestellt, wofür ich derselben meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Die Alkaloide zeigten sämtlich nach einmaligem Umkrystallisieren die in den Lehrbüchern angegebenen Konstanten.

Experimenteller Teil.

Benzoylcinchonin.

Wird zu feinem Pulver zerriebenes krystallisiertes Cinchonin in einer Porzellanschale mit einem Überschuss von Benzoylchlorid übergossen, so erhitzt sich das Gemisch sofort sehr stark und das Cinchonin löst sich auf. Nach kurzer Zeit, wenn die Masse noch heiss ist, beginnt sie zu einem weissen Krystallbrei zu erstarren, welcher, völlig erkaltet, mit Wasser übergossen, allmählich in Lösung geht. Zur Abscheidung des überschüssigen Benzoylchlorids wurde die schwach sauer reagierende Flüssigkeit durch ein mit Wasser befeuchtetes, doppeltes Filter gegossen und mit einem Überschuss von Ammoniak versetzt, welches die freie Benzoylverbindung als eine weisse voluminöse Masse ausfällt und gleichzeitig etwa vorhandene Benzoesäure fortnimmt. Beim Auswaschen mit Wasser ballt sich der Niederschlag in der Regel zu einem Klumpen zusammen, der so hartnäckig Wasser einschliesst, dass ein Trocknen an der Luft Tage in Anspruch nehmen würde. Um dies zu umgehen, erwärmte ich das Benzoylcinchonin in einer Porzellanschale allmählich auf 50—60°; die Base erweicht dann und giebt das Wasser, welches von der am Boden haftenden Substanz abgegossen werden kann, frei. Wenn noch warm, lässt sich das Benzoylcinchonin in perlmutterartig glänzende Lamellen und Fäden ausziehen; völlig erkaltet, ist es ein sprödes Harz. Als solches kann es leicht im Porzellanmörser in ein feines Pulver verwandelt werden, welches, nachdem es noch einige Zeit im Exsiccator gelegen hat, nicht mehr zusammenbackt. Die Resultate einer Kohlenstoff- und Wasserstoff-Bestimmung, sowie die Ermittelung des Stickstoffgehaltes entsprachen der Formel $C_{19}H_{21}N_2O \cdot C_6H_5CO$

I. 0,2004 g Sbst. gaben 0,5758 CO_2 und 0,1228 H_2O.

II. 0,3092 g „ „ 18 ccm N bei 10° C und 765 mm B.

Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O.C_6H_5CO$:			Gefunden: I.	II.	
C_{26}	312	78,39	78,35	—	%
H_{26}	26	6,54	6,78	—	„
N_2	28	7,03	—	7,01	„
O_2	32	8,04	—	—	„
	398	100,00			

Die nach der gewöhnlichen Methode im offenen Rohr — Platinschiffchen — ausgeführten Analysen gaben wenig befriedigende Resultate. Ich habe deshalb alle Kohlenstoffbestimmungen durch Verbrennen der mit Kupferoxyd bezw. Bleichromat gemischten Substanzen bei hellster Rotglut im Sauerstoffstrom bewerkstelligen müssen.

Schützenberger[1]) schildert das Benzoylcinchonin als eine amorphe, harzige, klebrige Masse. Es ist mir gelungen, die Base in krystallisierter Form zu erhalten durch Verdunstenlassen einer Lösung der Substanz in 20 %igem Alkohol, es wurden so harte durchsichtige Prismen erhalten.

Aus Ligroin und Petroleumäther in sehr verdünnter Lösung krystallisiert die Base in zarten Nadeln. Diese Krystallisationen nehmen aber Wochen in Anspruch, da nur langsames Verdunsten der Lösungen zu Krystallen führt, meist kommt die Base als Öl heraus.

Benzoylcinchonin löst sich in jedem Verhältnisse in Äther und Alkohol, sehr leicht in Benzol, Chloroform, Toluol, Eisessig, Aceton und Nitrobenzol, weniger leicht in Petroleumäther und Ligroin, unlöslich ist es in Wasser; es erweicht schon bei verhältnismässig niedriger Temperatur. In amorpher Form schmilzt es bei 85—90°, aus Ligroin krystallisiert bei 100—105°; ein glatter Schmelzpunkt ist nicht zu erhalten.

Zur Salzbildung ist die Benzoylverbindung des Cinchonins in nicht geringem Grade befähigt.

Bringt man den Krystallkuchen, welcher erhalten wird, wenn die Lösung des Cinchonins in Benzoylchlorid erkaltet ist, auf ein Filter und wäscht ihn sorgfältig mit Äther aus, so erhält man nach dem Trocknen ein feines Krystallgemenge, welches umkrystallisiert werden kann durch Fällen seiner

[1]) Schützenberger, Journ. für prakt. Chemie 75, 124.
„ Ann. 108, 351.

alkoholischen Lösung mit Äther, oder seiner Lösung in Benzol durch Ligroin. Bei der Analyse erwies es sich als das

salzsaure Salz des Benzoylcinchonins;

es löst sich mit grösster Leichtigkeit in Wasser und schmilzt unter Zersetzung bei 239—240°.

I. 0,3138 g Sbst. gaben 0,8224 g CO_2 und 0,1808 H_2O.
II. 0,3576 g „ „ 20 ccm N bei 18° und 762 mm Druck.
III. 0,4020 g „ „ 0,1356 Ag Cl = 0,03354 Cl.

Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O.C_7H_5O.HCl$:			Gefunden: I.	II.	III.
C_{26}	312	71,81	71,46 %		
H_{27}	27	6,22	6,40 „		
N_2	28	6,44		6,76 %	
O_2	32	7,36			
Cl	35,5	8,17			8,34 %
	434,5	100,00			

Zu einem anderen salzsauren Salz gelangte ich auf folgende Weise: Löst man Benzoylcinchonin auf dem Wasserbade in verdünnter Salzsäure mit der Vorsicht, dass die Lösung neutral oder nur äusserst schwach sauer reagiert, so krystallisiert aus der erkaltenden Flüssigkeit in überaus glänzenden Blättern ein Salz, welches in seinen Eigenschaften von dem eben beschriebenen erheblich abweicht. Die Analyse des lufttrockenen Körpers ergab folgende Werte:

I. 0,1598 g Sbst. gaben 0,4036 CO_2 und 0,1001 H_2O.
II. 0,3426 g „ „ 0,8614 CO_2 „ 0,1988 H_2O.
III. 0,3510 g „ „ 0,8734 CO_2 „ 0,1964 H_2O.

Berechnet für: $C_{19}H_{21}N_2O.C_7H_5O.HCl + H_2O$:			Gefunden: I.	II.	III.
C_{20}	312	68,95	68,87	68,59	67,88 %
H_{29}	29	6,41	6,95	6,44	6,21 „
N_2	28	6,19			
O_3	48	10,61			
Cl	35,5	7,84			
	452,5	100,00			

Diese Zahlen stimmen auf ein um ein Molekül Wasser reicheres Salz als das zuerst beschriebene. Krystallwasser-Bestimmungen wurden dadurch unmöglich gemacht, dass das Salz bei längerem Erhitzen im Trockenschrank sich zersetzte. In kaltem Wasser löst es sich schwer, jedoch schon in beträcht-

licher Menge bei einer Temperatur von 30°; Wasser von 70° löst es im Verhältniss von 1 : 4; aber diese wässrige Lösung trübt sich, wenn sie höher erhitzt wird. In heissem bezw. siedendem Wasser ist das Salz also schwerer löslich als in mässig warmem, gleichzeitig aber tritt auch eine Zersetzung ein, was an den in der milchig-trüben Flüssigkeit erscheinenden Öltröpfchen, welche aus der freien Base bestehen, erkannt werden kann. In Alkohol und Benzol löst sich das Salz leicht und kann namentlich aus Letzterem in schönen Prismen krystallisiert erhalten werden. Alkalien fällen aus wässriger Lösung das unveränderte Benzoylcinchonin. Der Schmelzpunkt liegt bei 208°.

Mischt man eine kalte wässrige Lösung dieses Chlorhydrats mit einer Lösung von berechneten Mengen pikrinsauren Ammons, so fällt sofort ein schön hellgelber Niederschlag aus, der aus verdünntem Alkohol in zarten seidenglänzenden Nädelchen krystallisiert.

Die Analyse hatte folgendes Ergebnis:

I. 0,1842 g Sbst. gaben 0,4106 CO_2 und 0,0748 H_2O.

Berechnet für $C_{19}H_{21}N_2O.C_7H_5O.C_6H_3(NO_2)_3O$:			Gefunden:
			I.
C_{32}	384	61,24	60,79 %
H_{29}	29	4,62	4,51 „
N_5	70	11,16	
O_9	144	22,97	
	627	100,00	

Dieses Pikrat löst sich in kalten verdünnten Säuren, Chloroform und Aceton ist aber unlöslich in Äther und Ligroin. Der Schmelzpunkt liegt bei 194°. Nicht minder schön krystallisierende Salze sind das Ferricyanid und das Bichromat, Letzteres zeichnet sich durch grosse Lichtempfindlichkeit aus, welche bei dem feuchten Salz besonders stark ist[1]).

Benzoylcinchonidin.

Cinchonidin reagiert seinem Isomeren analog mit Benzoylchlorid; während die Lösung des Cinchonins in dem Säurechlorid allmälig vom Rande aus fest wird, tritt hier das

[1]) Eldenhorst, Ann. 74. 79.
Hesse, Ann. 122, 226

Erstarren zum Krystallbrei momentan ein. In ihren Eigenschaften gleichen sich beide Basen vollkommen, nur zeigt die Benzoylverbindung des Cinchonins nicht mehr eine solche Neigung zur Bildung krystallinischer Salze. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 60 und 63°.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

I. 0,1998 g Sbst. gaben 0,5747 CO_2 und 0,1208 H_2O.

Berechnet für			Gefunden:
C_{26}	312	78,39	78,43 %
H_{26}	26	6,54	6,71 „
N_2	28	7,03	
O_2	32	8,04	
	398	100,00	

Wird der oben erwähnte Krystallbrei mit Äther ausgewaschen und getrocknet, so hat man das

salzsaure Salz des Benzoylcinchonidins,

dasselbe lässt sich umkrystallisieren, indem man seine Lösung in Benzol durch Ligroin fällt. In Wasser ist es äusserst leicht löslich, Alkalien fällen daraus die freie Base. Der Schmelzpunkt liegt bei 215°.

Eine Chlorbestimmung hatte folgendes Resultat:

0,2276 g Sbst. gaben 0,0738 Ag Cl.

Berechnet für	Gefunden:
8,17 % Cl	8,33 %.

Benzoylchinin.[1])

Weit heftiger als Cinchonin und Cinchonidin reagiert Chinin mit dem Chlorid der Benzoesäure; das Reaktionsprodukt erstarrt nicht mehr krystallinisch, sondern nimmt die Form eines dicken Syrups an, dem mit Hilfe von Wasser in bekannter Weise die salzsaure Benzoylverbindung entzogen werden kann. Die freie Base zeigt keinerlei Abweichungen in ihrem Verhalten von den analogen Körpern, nur scheint sie die Fähigkeit, krystallinische Salze zu bilden, nicht mehr zu besitzen.

Der Schmelzpunkt liegt zwischen 60 und 66°. Eine Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmung gab die erwarteten Werte.

0,3224 g Substanz gaben 0,8898 CO_2 und 0,2016 H_2O.

[1]) Schützenberger, Journ. pr. Ch. 75, 124.

Berechnet für:			Gefunden:
$C_{20}H_{23}N_2O_2 . C_7H_5 . O$			I.
C_{27}	324	75,70	75,25 %
H_{28}	28	6,54	6,94 „
N_2	28	6,54	
O_3	48	11,22	
	428	100,00	

Benzoylchinidin

wird in derselben Weise dargestellt, wie die Benzoylverbindung des Chinins, auch hier resultiert als Reaktionsprodukt ein zäher Syrup, der in oben angegebener Weise weiter verarbeitet eine Base giebt, welche sich in ihrem Verhalten den bereits beschriebenen eng anschliesst, sie schmilzt zwischen 58 und 60°.

Die Analyse hatte folgendes Ergebnis:

I. 0,2032 g Sbst. gaben 0,5598 CO_2 und 0,1272 H_2O.

Berechnet			Gefunden
C_{27}	324	75,70	75,12 %
H_{28}	28	6,54	6,95 „
N_2	28	6,54	
O_3	48	11,22	
	428	100,00	

Charakteristisch für das Benzoylchinidin ist sein Nitrat. Erwärmt man die Base mit mässig starker Salpetersäure, so löst sie sich erst nach und nach auf — im Gegensatz zu den anderen Benzoylverbindungen, welche sich mit grösster Leichtigkeit lösen — und es krystallisiert aus der noch heissen Lösung das salpetersaure Salz in harten, dicken Krystallen. In konzentrierter Salpetersäure ist dasselbe schwer löslich, leichter in Wasser und Alkohol. Alkalien fällen aus der wässrigen Lösung die unveränderte Base.

Die Analyse gab folgende Werte:

I. 0,3478 g Sbst. gaben 0,8396 CO_2 und 0,1998 H_2O.

Berechnet für			Gefunden
$C_{20}H_{23}N_2O_2 . C_7H_5O . HNO_3$			I.
C_{27}	324	65,99	65,82 %
H_{29}	29	5,91	6,38 „
N_3	42	8,55	
O_6	96	19,55	
	491	100,00	

Erwartend, dass durch Eintritt der Benzoylgruppe in das Molekül der Chinabasen eine Erhöhung der Stabilität derselben bewirkt sei, unternahm ich

Oxydationsversuche,

welche ihre Erklärung in folgendem Ideengang finden: Haftet die Benzoylgruppe an dem Stickstoff der zweiten Hälfte, so ist zu erwarten, dass unter Aufnahme von Sauerstoff Körper entstehen, wie sie Schotten aus Benzoylconiin[1]) und Benzoylpiperidin[2]) beim Oxydieren mit Kaliumpermanganat erhalten hat, oder dass sich, unter Abspaltung von Ameisensäure benzoylierte phenolartige Körper bilden, wodurch die Skraup'sche Annahme einer OCH_2-Gruppe eine Stütze erhalten würde. Allein die beabsichtigte Erhöhung der Stabilität war nicht erreicht worden; trotz Anwendung aller gebräuchlichen Oxydationsmittel, unter mannichfaltigster Abänderung der Versuchsbedingungen, gelang es nicht, Körper von den erwarteten Eigenschaften zu erhalten, in allen Fällen fand eine glatte Abspaltung der Benzoylgruppe statt.

Diese Resultate machen es unwahrscheinlich, dass das Säureradikal den Wasserstoff einer Imidgruppe vertritt, stehen aber im Einklang mit der Thatsache, dass die Benzoylverbindungen der vier Chinabasen beim Kochen mit alkoholischem Kali, sowie beim Erhitzen mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure im eingeschlossen Rohr auf 120° Benzoesäure abspalten.

Angenommen, die Benzoylgruppe hafte am Sauerstoff, so ist noch die — bereits oben angeführte — Möglichkeit zu erörtern, dass neben der OH-Gruppe eine NH-Gruppe existiere. — Um hierüber Aufschluss zu erlangen, versuchte ich zunächst ein zweites Säureradikal einzuführen, erreichte aber, trotz Anwendung hoher Temperaturen, meine Absicht nicht. Bei den Versuchen, die eventuelle Imidgruppe auf anderem Wege nachzuweisen, war ich nicht glücklicher, weder salpetrige Säure noch Hydroxylamin, Carbonylchlorid, Thiocarbonylchlorid, Chlorkohlensäureäther etc. traten in Reaktion.

---

[1]) Schotten, Ber. XV, 1947; XVI, 643.
[2]) Schotten, Ber. XVII, 2, 2544.

Dies Verhalten legt die Vermutung nahe, dass eine Imidgruppe überhaupt nicht vorhanden ist, eine Ansicht, in welcher ich bestärkt wurde durch das Verhalten der Benzoylverbindungen gegen Halogenalkyle.

Benzoylcinchoninmethyljodid.

Übergiesst man trockenes Benzoylcinchonin mit Methyljodid, so bildet sich eine dickflüssige Masse, welche nach wenigen Minuten anfängt, sich zu erhitzen. Das überschüssige Methyljodid verdampft, die Masse nimmt eine braunrote Färbung an und lässt mit blossem Auge Krystalle erkennen. Mit verdünntem Alkohol gekocht, geht das Reaktionsprodukt in Lösung, und es krystallisieren beim Erkalten gelb gefärbte Prismen aus, welche durch Umkrystallisieren aus kochendem Wasser in weissen, höchstens schwach gelblich gefärbten Täfelchen erhalten werden können. Die Substanz schmilzt bei 240° unter völliger Zersetzung.

Die Analyse zeigte, dass eine einfache Addition von Methyljodid stattgefunden hatte:

0,3598 g Sbst. gaben 0,1582 g Ag J = 0,08549 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19} H_{21} N_2 O . C_7 H_5 O . CH_3 J$	
23,52 % J	23,74 % J

Zweckmässiger ist es, diese Verbindungen darzustellen, indem man Benzoylcinchonin in alkoholischer Lösung mit der berechneten Menge Methyljodid am Rückflusskühler erhitzt. Eine quantitative Ausbeute erreicht man auch, indem man die Base in absolutem Äther löst und die berechnete Menge Halogenalkyl zusetzt; wenn diese Mischung einige Tage bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hat, ist die Reaktion vollendet.

Benzoylcinchoninmethyljodid löst sich in ca. 300 Teilen kochenden Wassers, leichter in heissem verdünnten Alkohol, sehr leicht in Eisessig und Aceton. In warmer verdünnter Salzsäure löst es sich mit gelber Farbe, beim Erkalten krystallisieren grosse gelbgefärbte Nadeln einer chlor- und jodhaltigen Verbindung aus, welche jedenfalls als ein Analogon zu der Verbindung anzusehen ist, welche entsteht, wenn man Jodmethylchinin in Salzsäure löst und umkrystallisieren

lässt; diese Verbindung ist als das salzsaure Salz der Basis angesprochen worden:

$$C_{20}\,H_{24}\,N_2\,O_2.\,CH_3\,J\,.\,H\,Cl.$$

Als Ammoniumjodid addiert das Benzoylcinchoninmethyljodid Jod und bildet ein

Tri- und Pentajodid.

Ersteres entsteht am einfachsten, wenn man in eine warme alkoholische Lösung der Ammoniumbase freies Jod enthaltende Jodwasserstoffsäure tröpfelt; es bilden sich dann sofort prachtvoll glänzende dunkelviolette Nadeln einer Verbindung, welche nach der Analyse im Molekül drei Atome Jod enthält.

0,2362 g Sbst. gaben 0,2094 Ag J = 0,11316 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19}\,H_{21}\,N_2\,O.\,C_7\,H_5\,O.\,CH_3\,J\,.\,J_2$	
47,98 % J	47,90 % J.

Der Körper schmilzt bei einer Temperatur von 122—23°. Das Pentajodid ist aus einer alkoholischen Lösung des Benzoylcinchoninmethyljodids, welcher man die berechneten Mengen Jod zugefügt hat, leicht in Form krystallinischer Körner zu erhalten, welche das Aussehen des Jods besitzen.

Die Analyse stimmte auf eine Verbindung mit 5 Atomen Jod im Molekül.

Der Schmelzpunkt liegt zwischen 112 und 115°.

0,2204 g Sbst. gaben 0,2454 Ag J = 0,13262 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19}\,H_{21}\,N_2\,O.\,C_7\,H_5\,O\,.\,CH_3\,J\,.\,J_4$	
60,59 % J	60,17 % J.

Mit Äthyljodid reagiert Benzoylcinchonin nicht mehr mit derselben Leichtigkeit, man ist genötigt, höhere Temperaturen in Anwendung zu bringen.

Benzoylcinchoninäthyljodid,

dargestellt durch zweistündiges Erhitzen der Komponenten auf 120° im Schiessrohr und Auskochen des Reaktionsproduktes mit Wasser, stellt nach nochmaligem Umkrystallisieren weisse Blättchen dar, welche bei 215—217° unter Zersetzung schmelzen. Löslichkeitsverhältnisse und Haupt-

eigenschaften hat es mit der entsprechenden Methylverbindung gemein.

Eine Jodbestimmung gab folgende Zahlen:

0,2312 g Sbst. gaben 0,0975 Ag J = 0,05270 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19} H_{21} N_2 O . C_7 H_5 O . C_2 H_5 J$:	
22,92 % J	22,79 %.

Die Benzoylverbindung des Cinchonidins reagiert in derselben Weise mit Halogenalkylen, wie die seines Isomeren. Die entstehenden Ammoniumbasen zeigen in ihrem Verhalten keinerlei Abweichungen von den beschriebenen.

Benzoylcinchonidinmethyljodid

stellt feine, wenig gelb gefärbte Nadeln vor, welche bei 225° unter Zersetzung schmelzen.

Eine Jodbestimmung hatte folgendes Ergebnis:

0,2614 g Sbst. gaben 0,1148 Ag J = 0,06204 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19} H_{21} N_2 O . C_7 H_5 O CH_3 J$:	
23,52 % J	23,73 % J.

Benzoylcinchonidinäthyljodid,

dargestellt durch zweistündiges Erhitzen der Komponenten auf 150° im Schiessrohr, schmilzt unter Zersetzung bei 230—31°.

Die Jodbestimmung gab folgendes Resultat:

0,2505 g Sbst. gaben 0,1040 Ag J = 0,05667 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19} H_{21} N_2 O . C_7 H_5 O . C_2 H_5 J$:	
22,92 % J	22,62 % J.

Die Leichtigkeit, mit welcher Benzoylcinchonin und -Cinchonidin Halogenalkyle addieren, liess erwarten, dass auch Benzoylchinin und -Chinidin ein gleiches Bestreben zeigen würden. Dies ist indessen nur mit einer gewissen Einschränkung der Fall. Wohl tritt Reaktion ein, was ersichtlich ist aus der Erhitzung, welche statt hat, wenn man die Basen mit Methyljodid übergiesst, einheitliche Verbindungen jedoch konnte ich nicht erhalten, weder beim Kochen in alkoholischer Lösung am Rückflusskühler, noch beim Erhitzen im ein-

geschlossenen Rohr, noch bei der gegenseitigen Einwirkung der Komponenten in ätherischer Lösung. Die entstehenden amorphen Produkte zeigen stets einen wechselnden Jodgehalt trotz des Arbeitens mit berechneten Mengen[1]) und sind gelbweiss bis rotgelb gefärbt.

Bei dem Versuch, dieselben durch Auskochen mit Natriumcarbonatlösung zu reinigen, um auf diese Weise krystallisierte Produkte zu erhalten, zeigte sich, dass selbst durch höchst verdünnte Sodalösung die Benzoylgruppe mit grösster Leichtigkeit abgespalten wird, und die Methyljodid-Verbindung der reinen Alkaloide entsteht, welche aus der wässrigen Lösung auskrystallisiert. Die Analyse liess keinen Zweifel darüber, dass thatsächlich eine solche Zersetzung eingetreten war.

0,2974 g Sbst. gaben 0,1496 Ag J = 0,08084 J.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{20} H_{24} N_2 O_2 . CH_3 J$	
27,25 % J	27,18 %.

Claus und seine Schüler haben gezeigt, dass die Chinabasen in ihrem Verhalten von tertiären Aminen mehrfach in bemerkenswerter Weise abweichen, besonders auffallend ist es, dass die Halogenalkyladditionsprodukte beim Kochen mit Kali ihr Halogen abgeben unter Bildung von Basen, welche teils krystallisiert erhalten worden sind, oder doch durch Doppelsalze gut charakterisiert werden konnten. Diese halogenfreien Basen addieren wiederum Halogenalkyle.

Ebenso gelingt es in die ursprünglichen Alkaloide zwei Moleküle Halogenalkyl einzuführen, auf Grund dieser Thatsachen sind dann die Chinabasen als Diamine — vgl. oben — aufgefasst worden. Mit Rücksicht hierauf schien es mir von Interesse, die Benzoylverbindungen auch nach dieser Richtung hin zu untersuchen.

Es zeigte sich, dass die Chinabasen den Charakter von Diaminen verloren haben, wenn in ihnen ein Wasserstoffatom durch Säureradikale ersetzt ist. Unter den verschiedenartigsten Versuchsbedingungen ist es mir nicht gelungen, mehr als ein Molekül Alkoholjodür einzuführen.

[1]) Bei den Analysen fand ich stets weniger Jod als sich auf ein Molekül $CH_3 J$ berechnet, welcher Umstand die Möglichkeit ausschliesst, dass ein Gemenge von Mono- und Dihalogenalkyladditionsprodukten entstanden sein könnte.

Bei dem Versuch, aus den Ammoniumjodiden das Jod durch Kochen mit Kali herauszunehmen und auf diese Weise halogenfreie Basen zu erhalten, welche möglicherweise noch ein Molekül Alkoholjodür addierten, machte ich die Bemerkung, dass Benzoylcinchonin — und Benzoylcinchonidinmethyljodid ziemlich widerstandsfähig gegen Alkali sind, — im Gegensatz zum Chinin und Chinidin — erst nach längerem Kochen tritt eine Reaktion ein und zwar wird nicht Jod, sondern die Benzoylgruppe abgespalten. Auf einem anderen Wege gelangte ich indess doch zu einer halogenfreien Base, wenn auch nur in der Form des Platindoppelsalzes.

Kocht man die wässrige Lösung des Benzoylcinchoninmethyljodids mit der berechneten Menge Silbersulfat bis die Umsetzung vollendet ist, so erhält man im Filtrat vom Jodsilber, das schwefelsaure Salz der jodfreien Base; da dasselbe in fester Form nicht zu erhalten war, versetzte ich die Lösung mit Chlorbarium und erhielt nunmehr im Filtrat vom Bariumsulfat, das entsprechende salzsaure Salz, welches jedoch ebensowenig Neigung zum krystallisieren zeigte. Das Platindoppelsalz krystallisiert jedoch aus heissem, schwach angesäuertem Wasser in schön gelbroten Kryställchen. Die Analyse gab folgendes Resultat:

0,1982 g Sbst. gaben nach dem Glühen 0,0468 Pt.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19}H_{21}N_2O.C_7H_5O.CH_3\ 2\ HCl\ Pt\ Cl_4$	
23,82 % Pt	23,60 % Pt.

Glatt verläuft der Austausch des Jods der Ammoniumjodide gegen die Hydroxylgruppe.

Benzoylcinchoninmethylammoniumhydroxyd.

Löst man Benzoylcinchoninmethyljodid in kochendem Wasser, versetzt diese Lösung mit der berechneten Menge frisch gefällten Silberoxyds und beschleunigt die Umsetzung durch Schütteln des Kolbens und gleichzeitiges gelindes Erwärmen, so erhält man im Filtrat vom Jodsilber eine alkalisch reagierende Flüssigkeit, welche auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, einen krystallinischen Rückstand hinterlässt, der durch teilweise Zersetzung rötlich gefärbt ist.

Derselbe ist in Wasser ausserordentlich leicht löslich, ebenso in Alkohol. Die alkoholische Lösung wird durch Äther getrübt und es scheiden sich nach und nach Öltröpfchen am Boden und an der Wandung des Gefässes ab.

In völlig absolutem Alkohol löst sich die Substanz nicht mit derselben Leichtigkeit, wie in 98%igem und mit Hilfe von absolutem Äther kann man dieselbe in fester Form erhalten.

Wendet man zur Lösung etwas grössere Mengen absoluten Alkohols an, überschichtet diese Lösung mit absolutem Äther, in einem verschliessbaren Gefäss, — ich bediente mich eines grossen Erlenmeyer'schen Kolbens — so fallen nach einiger Zeit aus der sich bildenden weissen Wolke glänzende Flocken. Nach dieser Methode mehrmals umkrystallisiert, erhält man schliesslich schneeweisse glänzende Blättchen, welche bei 208° schmelzen.

Die Analyse hatte folgendes Ergebnis:

I. 0,1876 g Sbst. gaben 0,5188 CO_2 und 0,1300 H_2O.

II. 0,3652 g „ „ 21 ccm N bei 12°C und 754 mm Druck.

Berechnet für $C_7H_5O.C_{19}H_{21}N_2O.CH_3OH$			Gefunden: I.	II.
C_{27}	324	75,35	75,41 %	
H_{30}	30	6,97	7,67 „	
N_2	28	6,51		6,76 %
O_3	48	11 17		
	430	100,00		

Dieses Ammoniumhydroxyd ist leicht löslich in Ammoniak und verdünnten Alkalien, zeigt aber ein merkwürdiges Verhalten gegen Säuren. Schon verdünnte Mineralsäuren bewirken in der wässrigen Lösung eine momentane Abspaltung von Benzoesäure. Es schien mir geboten, den Teil des Körpers zu untersuchen, welcher von der Säure in Lösung gehalten wurde; zu dem Ende dunstete ich das Filtrat ein, nahm den Rückstand mit kaltem Wasser auf und wiederholte die Operation mehrmals, jedesmal die Flüssigkeit nach einiger Zeit filtrierend. Die nunmehr von Benzoesäure gänzlich befreite Lösung gab ein krystallisierendes Platinsalz, welches bei 245° unter Zersetzung schmilzt und bei der Analyse folgendes Resultat gab:

0,3064 g Sbst. gaben nach dem Glühen 0,0848 Pt.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19}H_{22}N_2O \cdot CH_3Cl \cdot HCl \cdot PtCl_4$	
27,36 % Pt	27,54 % Pt.

Hiernach enthält also die Lösung das salzsaure Salz einer Basis $C_{19}H_{22}N_2O \cdot CH_3OH$, dieselbe wurde auf folgende Weise erhalten: Verdampft man die von der Benzoesäure abfiltrierte Flüssigkeit zur Trockne, so dass die überschüssige Salzsäure verjagt wird, so kann man mit Hilfe von frisch gefälltem Silberoxyd den Rest der Säure fortnehmen, und es resultiert beim Eindunsten eine ölige Masse, welche sich im Exsickator völlig trocknen lässt. Dieselbe löst sich in Alkohol und ist daraus als amorphes weisses Pulver fällbar. Die Base zieht aber mit so grosser Begierde Kohlensäure an, dass die Kohlenstoffbestimmung schlechte Resultate gab; ich musste mich daher mit der Analyse des oben beschriebenen Platindoppelsalzes bescheiden.

Zur Bestätigung der angenommenen Formel diente mir das Verhalten der entsprechenden Cinchonidinverbindungen.

Benzoylcinchonidinmethylammoniumhydroxyd.

Benzoylcinchonidinmethyljodid ist in seiner Anwendung handlicher als die entsprechende Cinchoninverbindung, sofern es in Wasser leichter löslich ist. Der Darstellungsprozess verläuft in analoger Weise und die beiden Substanzen unterscheiden sich nur dadurch, dass der Cinchonidinkörper in mikroskopisch kleinen Nädelchen krystallisiert. Das Krystallisationsvermögen ist jedoch so schwach, dass die Nädelchen schwierig zu erhalten sind. Die Analyse gab folgende Werte:

I. 0,2112 g Sbst. gaben 0,5808 CO_2 und 0,1372 H_2O.
II. 0,3104 g „ „ 18 ccm N bei 15° C und 761,4 mm Druck.

Berechnet für			Gefunden:	
			I.	II.
C_{27}	324	75,35	74,99 %	
H_{30}	30	6,97	7,50 „	
N_2	28	6,51		6,56 % N
O_3	48	11,17		
	430	100,00		

Der Schmelzpunkt liegt bei 195°.

Mit Säuren tritt dieselbe Abspaltung von Benzoesäure ein, und das Platindoppelsalz der resultierenden Base, welches zwischen 230° und 235° schmilzt, zeigt eine Zusammensetzung, welche der für die Cinchoninverbindung gefundenen entspricht.

0,2008 g Sbst. gaben nach dem Glühen 0,0558 Pt.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19}H_{22}N_2O.CH_3Cl.HCl.PtCl_4$	
27,36 % Pt	27,29 % Pt.

Auch die freie Base zeigte dasselbe Verhalten wie die entsprechende Cinchoninverbindung. Der Kürze halber nenne ich diese Körper die „zweiten Ammoniumbasen". Ein Versuch lehrte, dass aus ihnen mit Hilfe von Benzoesäure die ursprünglichen benzoylierten Körper nicht zu regenerieren sind; es dürfte damit die Möglichkeit ausgeschlossen sein, dass jene benzoesaure Salze vorstellen, welche vielleicht durch Atomwanderung entstanden gedacht werden könnten. Gegen diese Vermutung spricht überdies noch die Fähigkeit der Benzoylammoniumhydroxyde, Silberoxyd zu lösen.

Wie schon die Zusammensetzung der „zweiten Ammonbasen" vermuten liess, sind dieselben in der That identisch mit jenen Ammoniumhydroxyden, welche schon Stahlschmidt[1]), Howard[2]) und Jürgensen[3]) aus den Ammoniumjodiden der reinen Alkaloide dargestellt haben.

Hieraus geht hervor, dass das Alkoholjodid in den reinen wie in den benzoylierten Alkaloiden an dieselbe Stelle, und zwar das Stickstoffatom der zweiten Hälfte tritt[4]). Der Stickstoff des Chinolinringes bleibt intakt, möglicherweise kommt er bei der Bildung der Dihalogenalkyladditionsprodukte zur Wirkung, es könnte aber auch aus dem Umstande, dass die doppelte Additionsfähigkeit durch Einführung eines Säureradikals verloren geht, geschlossen werden, jenes Wasserstoffatom und nicht der Stickstoff des Chinolinringes bewirke dieselbe. Hierüber können eben nur neue Untersuchungen

[1]) Stahlschmidt, Ann. 90, 218.

[2]) Howard, Chem. Soc. 7 [2] 11, 1177.

[3]) Jürgensen, Journ. für prakt. Chem. [2] 3, 153; vgl. auch Stenhouse, Ann. 129, 21.

[4]) Bei der Oxydation des Äthylcinchonidins entsteht nicht eine äthylierte Säure, sondern nur Cinchoninsäure; vgl. Claus und Weller, Ber. XIV, 1921.

Aufklärung bringen. Jedenfalls entspricht vor der Hand die Annahme, das Säureradikal hafte am Sauerstoff und nicht am Stickstoff am besten dem Verhalten der hier beschriebenen Verbindungen, wie der Chinabasen überhaupt.

Das eigentümliche Verhalten der Benzoylammoniumbasen gegen Säuren erinnert an eine Körperklasse, welche Ladenburg[1]) kennen lehrte und mit dem Namen Tropeïne belegte; dieselben sind esterartige Verbindungen, welche aus Tropin und einer organischen Säure unter dem Einfluss von Salzsäure entstehen. Benzoyltropëin z. B. enthält die Berzoylgruppe an Sauerstoff gebunden und spaltet dieselbe beim Behandeln mit Säuren sehr leicht ab.

Noch näher liegt der Vergleich mit Cocain, Methylbenzoylecgonin; dasselbe zerfällt beim Erhitzen mit Salzsäure in Benzoesäure, Eigonin und und Methylalkohol. Das Benzoylecgonin selbst zerfällt ebenfalls beim Erhitzen mit Salzsäure auf 100° in seine Bestandtheile, jedoch lässt es sich, trotzdem seine Benzoylgruppe am Sauerstoff haftet, mit Kaliumpermanganat oxydieren zu Cocaylbenzoyloxyessigsäure[2]). In dieser Säure ist die Benzoylgruppe so locker gebunden, dass sie schon durch Wasserbadtemperatur abgespalten werden kann.

Zum Schluss möchte ich noch auf eine Thatsache hinweisen, welche villeicht geeignet ist, die Darstellung einer grossen Reihe von neuen Derivaten der Chinabasen zu ermöglichen.

Während es bisher nicht gelungen ist, die Chinaalkaloide zu nitrieren — ausgenommen Chinin[3]), von dem man ein Dinitroprodukt kennt — scheint eine solche Nitrierung bei den Benzoylverbindungen glatt zu erfolgen. Dieselben lösen sich unter Erhitzung und stürmischer Gasentwickelung in rauchender Salpetersäure; aus den erkalteten Lösungen fällt Wasser gelbe amorphe Pulver, welche nach den bisherigen Versuchen keine Neigung zum krystallisieren zeigen Sie lösen sich in verdünnten Säuren und Alkohol, sind unlöslich in Wasser und Äther.

[1]) Ladenburg, Ann. 217, 82.
[2]) Einhorn, Ber. XXI, 3030
[3]) Ramie, Chem. pro J. 1881 I, 469.

Nachstehend gebe ich die Stickstoffbestimmungen:

0,1906 g Sbst. gaben 19 ccm N bei 22° C und 761 mm Druck.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{19} H_{19} N_2 O (NO_2)_2 . C_7 H_5 O$ (Benzoylcinchonin)	
N = 11,47 %	N = 11,30 %

0,26,28 g Sbst. gaben 28 ccm N bei 25° C und 759 mm Druck.

Berechnet für	Gefunden:
Benzoylcinchonidin	
N = 11,47 %	N = 11,86 %

0,2040 g Sbst gaben 19,5 ccm N bei 21° C und 762 mm Druck.

Berechnet für	Gefunden:
$C_{20} H_{21} N_2 O_2 (NO_2)_2 . C_7 H_5 O$ (Benzoylchinin)	
N = 10,81 %	N = 10,91 %

0,1732 g Sbst. gaben 16 ccm N bei 18° C und 756 mm Druck.

Berechnet für	Gefunden:
Benzoylchinidin	
N = 10,81 %	N = 10,61 %

Diese Zahlen lassen die Körper als Dinitroprodukte erscheinen, in wiefern dies zutrifft, müssen spätere Untersuchungen lehren.

Vorstehende Arbeit wurde im Winter-Semester 1888/89 im ersten chemischen Universitätslaboratorium begonnen und im Sommer-Semester 1889 zu Ende geführt.

Berlin, im Oktober 1889.

G. F. Henning.

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Privatdozenten Dr. W. Will, für das mir stets bewiesene Wohlwollen, sowie für die mir zu Teil gewordene Anregung, auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Georg Friedrich Henning wurde geboren am 14. Oktober 1863 in Wietstock bei Cammin in Pommern als Sohn des Rittergutsbesitzers August Henning und seiner Frau Ottilie geb. Dumstrey; er bekennt sich zum evangelisch-lutherischen Glauben. Seine Schulbildung erhielt er anfänglich im väterlichen Hause, später auf der Domschule zu Cammin und vom 14. bis zum 16. Lebensjahre auf dem Friedrich-Wilhelms Realgymnasium zu Stettin.

In den Jahren 1880—83 erlernte er die Apothekerkunst und nachdem er fernere drei Jahre in diesem Fache thätig gewesen war, bezog er Michaelis 1886 die Grossherzogliche Technische Hochschule zu Darmstadt, um Pharmacie zu studieren.

Nach einem Semester siedelte er nach Berlin über, bestand dort Ostern 1888 die Staatsprüfung als Apotheker und studierte dann bis Michaelis 1889 Chemie.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten: du Bois-Reymond, Dippel, Gabriel, Himstedt, v. Hofmann, Klein, Kossel, Kundt, Pinner, Schotten, Staedel, Tiemann, Uloth, Will.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht der Verfasser seinen ehrerbietigen Dank aus.